Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérald KOWARSKI

NE LE 19 JUIN 1946 A ST LAURENT (88)

Presentée et soutenue publiquement le 1973

INVESTIGATIONS IMMUNOLOGIQUES

DANS UN SERVICE DE MEDECINE INTERNE

PRESIDENT : MONSIEUR CHARLES DEBRAY, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1973 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérald KOWARSKI

NE LE 19 JUIN 1946 A ST LAURENT (88)

Presentée et soutenue publiquement le 1973

INVESTIGATIONS IMMUNOLOGIQUES

DANS UN SERVICE DE MEDECINE INTERNE

PRESIDENT : MONSIEUR CHARLES DEBRAY, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS, un modeste témoignage de ma reconnaissance

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Charles DEBRAY

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse ;

En remerciement de son enseignement

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE C. ALBAHARY

à qui je dis ma gratitude d'avoir inspiré cet intéressant sujet de thèse ;

En remerciement de son enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A EYQUEM

avec l'expression de ma reconnaissance pour ses précieux conseils.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0015

1) Historique. 2

2) L'Auto-immunité. Le phénomène auto-immunitaire. 5

3) Les Anticorps anti-organes. 9

4) Techniques d'Etudes. 12

5) Résultats globaux 17

6) Résultats détaillés : 19

I) Les affections hépatiques 20
II) Les affections gastriques 28
III) Le L.E.D. 30
IV) Les affections rhumatismales 32
V) Les affections hématologiques 35
VI) Autres affections. 40

7) Discussion 45

8) Conclusion. 47

9) Bibliographie 51

H I S T O R I Q U E

Le concept d'auto-immunisation s'est imposé à la fin du siècle dernier à METCHNIKOFF après les études qu'il a conduites avec son Ecole dans le domaine des cytotoxines.
Le prenier exemple d'auto-immunisation avec auto-anticorps a été réalisé par METCHNIKOFF et METALNIKOFF par immunisation de cobayes à l'aide de spermatozoïdes d'autres cobayes.

C'est sous l'impulsion de METCHNIKOFF que CHAUFFARD et VINCENT, puis WIDAL et ABRAMI, ont individualisé les anémies hémolytiques avec auto-immunisation.
Parallèlement, DONATH et LANDSTEINER, en 1904, ont individualisé le mécanisme de l'hénoglobinurie paroxystique, mais probablement du fait de la censure exercée par EHRLICH qui défendait la conception de "l'horror autotoxicus", ils n'en exploitèrent pas toute la valeur.

En effet, suivant EHRLICH, l'organisme est incapable de développer des auto-anticorps contre ses propres constituants.

D'autres auteurs devaient, sous l'impulsion de METCHNIKOFF, dès le début du siècle, soutenir l'intervention de l'auto-immunisation intéressant différents organes :

- le foie, notamment avec FIESSINGER en clinique humaine ;
- le rein, en expérimentation, avec RATHORY ;
- le tissu séminifère avec METALNIKOFF.

Ce n'est qu'en 1946, alors que chez de nombreux immunologistes restait bien ancré le postulat d'EHRLICH, que les travaux de BOORMAN, DODD et LOUTIT, puis ceux de HARGRAVES et HASERICK sur certaines anémies hémolytiques donnent le vrai départ à la notion d'auto-anticorps.

En 1956, une nouvelle étape de l'immunologie est franchie. Celle-ci s'étend à la pathologie tissulaire thyroïdienne

sous l'impulsion de deux équipes, l'une dirigée par DOMIACH et ROITT, l'autre par WITEBSKY et ROSE.

Dès ce moment, l'essor de cette branche est gigantesque, Tous les organes sont alors explorés.

La maladie auto-immune était née. Les recherches, les techniques progressaient et avec elles, la complexité du phénomène auto-immun.

L'AUTO-IMMUNITE

LE PHENOMENE AUTO-IMMUNITAIRE

Le phénomène d'auto-immunisation est lié à la perte de l'aptitude de l'organisme à différencier les structures qui lui sont propres de celles qui lui sont étrangères.

On peut considérer que l'organisme a une tolérance naturelle pour l'ensemble de ses constituants (notamment pour ceux qui existent dès le début du développement embryonnaire). Ce sont les expériences de OWEN qui, chez les bovidés, ont permis de découvrir le mécanisme fondamental de cette tolérance naturelle. Chez les veaux jumeaux, l'échange de cellules au cours de la vie intra-utérine amène la persistance, chez chacun des jumeaux, d'une double population (33).

Par ailleurs, l'organisme est capable d'établir une tolérance spécifique (acquise) vis à vis de substances qui lui sont étrangères (antigéniques). C'est le cas de la tolérance acquise chez l'adulte pouvant se faire par injection d'une substance immunogène et pouvant persister tant que l'organisme reste en contact de celle-ci (à condition que la substance immunogène soit injectée de façon régulière et à doses convenables).

La durée de la tolérance parait liée à la persistance de l'antigène (11) : c'est le cas de tous les éléments contribuant à la formation de l'organisme qui apparaissent au stade foetal et restent en contact permanent avec l'organisme.

D'après VOISIN (92) : "on peut se demander si la tolérance immunitaire relève d'une élimination ou d'une neutralisation de cellules aptes à reconnaître l'antigène correspondant ou bien d'un mécanisme de relation homéostatique se situant au niveau des cellules productrices d'anticorps".

Le phénomène auto-immunitaire obéirait-il à la théorie de la sélection clonâle de BURNETT ? Le clône correspondrait à la descendance d'une seule cellule originelle probablement

issue du système lymphoïde (5). Pour BURNETT, il y aurait activation ou réveil de clônes quiescents : " ceux qui correspondent à des antigènes "propres" sont éliminés par excès d'antigènes ; ceux qui correspondent à des antigènes étrangers, prolifèrent" (11). Ces clônes peuvent subir des mutations provoquées (atteinte virale, rayonnements, processus chimique) ou spontanées et de ce fait réagissent de manière " aberrante" et forment alors des anticorps dirigés contre les propres constituants de l'organisme appelés auto-anticorps.

On distingue généralement trois types de réactions auto-immunitaires (92).

1) Les réactions auto-immunitaires sans rupture de tolérance naturelle

Elles sont provoquées par l'incursion dans la circulation générale d'antigènes endogènes jusqu'alors exclus (dits encore auto-antigènes naturels (93) et vis à vis desquels ne s'était pas développée la tolérance naturelle. Ils se comportent alors comme des antigènes exogènes et entraînent la formation d'auto-anticorps (92,11,50,43,19). C'est ainsi que de nombreux expérimentateurs ont décrit des névrites, des uvéites, des orchites, des thyroïdites expérimentales, dites auto-immunes par injection d'extraits d'organes en présence d'adjuvants bactériens.

2) Les réactions auto-immunitaires par rupture de tolérance.

Elles sont dûes :

- soit à un antigène modifié par des procédés physiques, chimiques, biologiques ou médicamenteux ;
- soit à un antigène étranger proche d'un antigène auquel l'organisme est tolérant. Ces antigènes sont encore dits antigènes à réactivité croisée (69,92,19).

3) Les réactions auto-immunitaires par rupture de tolérance et qui seraient imputables à un dysfonctionnement du système immunitaire

Le système lymphoïde pouvant alors entraîner non seulement la formation d'anticorps contre des antigènes qu'il possède, mais encore des antigènes qu'il ne possède pas (92).
Cette perturbation du système lymphoïde pouvant être déclenchée par des causes tumorales, virales ou physico-chimiques.

LES ANTICORPS ANTI-ORGANES

Les anticorps forment un groupe hétérogène et appartiennent aux différentes familles d'immunoglobulines (IgG, IgM et IgA). D'après GRABAR (41) et EYQUEM (33), on distingue quatre catégories d'auto-anticorps :

1) ceux formés envers des antigènes exogènes dont les structures sont voisines de constituants de l'organisme. En fait, ce ne sont pas de vrais auto-anticorps, mais ils en ont les propriétés.

2) ceux qui réagissent spécifiquement avec des constituants endogènes non accessibles normalement à la circulation sanguine.

3) ceux qui réagissent avec des constituants d'organes ou de tissus accessibles à la circulation, mais sans effet pathogène car les antigènes correspondants appartiennent au groupe des immunoglobulines qui ne fixent pas le complément (surtout les IgA) ou parce que les antigènes correspondants sont intracellulaires (sic : 50).
Ces anticorps n'interviendraient pas dans la phagocytose des produits de dégradation cellulaire ou tissulaire. Ils n'entraîneraient des lésions que dans le cas où de grandes quantités de complexes antigène-anticorps forment des dépôts (glomérules rénaux, parois vasculaires, paroi alvéolaire du poumon (60 et 77).

4) ceux qui peuvent avoir des effets pathogènes. Ce sont des immunoglobulines fixant le complément avec des antigènes situés à la surface des cellules.
Les anticorps qui peuvent donner des effets pathogènes, appartiennent à la dernière catégorie et éventuellement à la 3 ème catégorie.

La présence d'anticorps n'est pas forcément une traduction lésionnelle, sauf si la pathogénicité de l'anticorps a été démontrée (19). Celle-ci peut être la conséquence ou la cause de la maladie ou bien relever de la même cause

que la maladie et se développer parallèlement à celle-ci sans qu'il y ait d'influence réciproque (19). Mais cette présence est une traduction de la rupture de la tolérance immunitaire (5).

TECHNIQUES D'ETUDES

L'étude que nous avons effectuée dans le Service de Médecine Interne du Pr Agrégé ALBAHARY, au Centre Hospitalier de ST DENIS, porte sur 132 malades hospitalisés entre 1968 et 1972. Il s'agit de patients atteints d'affections variées et chez lesquels d'après les connaissances immunopathologiques actuelles, on pouvait supposer l'existence d'un processus auto-immunitaire et rechercher la présence de différents anticorps anti-organes.

Tous les sérums ont été examinés dans le Service d'Immunopathologie du Docteur EYQUEM à l'Institut PASTEUR. La recherche du facteur rhumatoïde ou agglutinant a été effectuée par la réaction de WAALER-ROSE, modifiée par PODLIACHOUK, EYQUEM et JACQUELINE.
La recherche des facteurs anti-globuliniques a été effectuée par agglutination en tube des particules de Latex sensibilisées par la globuline-G humaine selon la technique de EYQUEM et PODLIACHOUK. La recherche d'anticorps anti-tissulaires a été effectuée par la technique d'immuno-fluorescence indirecte (34,29), en ce qui concerne l'estomac (EST.) le muscle strié (M.S.), le muscle lisse (M.L.), le noyau (Nucl.), les mitochondries (MITO).
En ce qui concerne la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens, deux techniques ont été utilisées :

- TH 1 : hémaglutination passive
- TH 2 : précipitation en gélose.

La technique d'immunofluorescence indirecte est la suivante (34,29) :

1) MATERIEL.

A) Microscope, avec brûleur à vapeur de mercure HB200, objectifs 10,20,40. Oculaires 8. Filtre anticalorique, filtre d'excitation UG1, UG5 ou UG12, filtre d'arrêt WRATTEN 2B.

B) LESFRAGMENTS D'ORGANES sont prélevés sur animal (rat, singe, lapin), au cours d'interventions chirurgicales ou post-mortem. Seule la thyroïde humaine est irremplaçable. Les fragments sont congelés rapidement, soit dans l'azote

liquide , soit dans un mélange réfrigérant à - 70°. Ils sont conservés entre - 30° et - 180° et ne sont utilisables que dans les 15 à 20 jours qui suivent leur prélèvement. Pour la détection des anticorps anti-muscle lisse et anti-mitochondries, ils doivent être utilisés dans les 24 heures.

C) LES COUPES D'ORGANES, d'une épaisseur de 3 à 5 Microns sont obtenues à - 25° à l'aide d'un microtome dans une enceinte réfrigérée. Elles sont recueillies sur lames porte objet puis :

- soit séchées dans un courant d'air permettant de déceler les anticorps suivants : anti : microsomes de la thyroïde, estomac, muscle lisse, muscle strié, mitochondries, nucléaires,
- soit fixées dans différents solvants (alcool méthylique à 56°, 3 minutes pour les anti-thyroglobulines).

2) REACTIFS.

Le sérum du malade doit être obtenu par prélèvement à jeun. Il peut être conservé pendant quelques jours à + 4° et ensuite à - 20° pendant plusieurs années.
Les immunosérums fluorescents marqués le plus souvent à l'isothiocyanate de fluoréscéine, doivent posséder des anticorps anti IgG, IgM et IgA, puisque les auto-anticorps peuvent appartenir à chacune de ces classes.
La détermination du type spécifique de la globuline peut être réalisée par une double réaction avec un sérum monospécifique de lapin anti IgA, IgA ou IgM, dont la fixation est révélée par un immunsérum de mouton anti-lapin fluorescent.
On peut aussi adjoindre du complément dont la fixation est révélée par un sérum de lapin anti-complément.

3) TECHNIQUE

Le sérum est dilué au 1/5. Pour la détection de certains types d'anticorps (antimitochondries, antinucléaires), il est préférable d'étudier plusieurs dilutions (1/10, 1/20, 1/40, 1/80).

La dilution est effectuée en tampon de Coons à pH 7,2

Nacl	85,0 g
Diethylmalonyurée	20,6 g
HCLN	80,6 ml
H 20 distillée q.s.	5 litres

(à diluer au 1/2 dans l'eau distillée au moment de l'emploi).

Sur les lames marquées, on dépose deux gouttes de la dilution de sérum, préalablement réchauffée à 37°. La réaction se poursuit pendant 30 minutes entre 25 et 37°, dans une enceinte humide.

Le lavage des coupes est effectué avec le tampon de Coons et on immerge les lames dans le tampon pendant 10 minutes. L'excès de tampon est éliminé en essuyant.
Les coupes ne doivent jamais sécher. Elles recoivent ensuite une goutte de glycérine tamponnée à pH 7,6 :

Na2HPO4, 12 H2O	3,2 g
Na2 H2PO4, 2 H2 O	0,15 g
Eau distillée q.s.	100 ml
Glycérine	50 ml

ou bien à pH 8,6 :

Glycine	14,0 g
Na OH (pastilles)	0,7 g
Na Cl	17,0 g
Azide de sodium	1,0 g
Eau distillée q.s.	1 litre

(solution à diluer au moment de l'emploi avec deux volumes de glycérine).

Il est préférable de faire la lecture au microscope dans les heures qui suivent. Certaines préparations peuvent néanmoins garder leur fluorescence plusieurs jours, ou même plusieurs semaines, après conservation à - 10° ou - 20°.

L'un des ennuis de cette technique est la nécessité de disposer d'un cryostat pour effectuer les coupes. Il est cependant possible d'utiliser des coupes qui auraient été préparées auparavant, à condition qu'elles aient été conservées à - 70°.

Lecture des coupes. La fluorescéine fournit une coloration spécifique de couleur verte, qui devient presque jaune en cas de forte réaction.

RESULTATS GLOBAUX

Sur les 132 sérums testés, l'anticorps anti-estomac a été recherché 84 fois, l'anticorps anti-thyroïdien 103 fois par hémaglutination passive et par immunofluorescence. Les anti-muscles lisses et striés, respectivement 83 et 33 fois, les anti-nucléaires 108 fois et les mitochondries 102 fois.

Le tableau I nous montre la fréquence de la positivité de ces différentes recherches, celle-ci étant exprimée d'une part en fonction du nombre de sérums testés en tenant compte du sexe, et d'autre part, en pourcentage par rapport au nombre de sérums positifs.

	Facteurs testés	Nombre de sérums testés	Nombre de sérums positifs			% de sérums positifs
			1	2	1+2	
anticorps anti-	LATEX	130	7	4	11	8,2
	WAALER ROSE	130	8	6	14	10,7
	M. LISSE	83	7	23	30	37,5
	M. STRIE	33	0	2	2	6
	NUCLEAIRES	118	12	11	23	19,4
	MITO	102	2	11	13	12,7
	ESTOMAC	84	10	26	36	42,8
	TH 1	103	7	2	9	8,7
	TH 2	103	2	4	6	5,8

M = muscle
MITO = Mitochondries
TH 1 = Thyroïde : hémaglutination passive
TH 2 = Thyroïde : précipitation en gélose.
1 : femmes
2 : hommes.

Tableau I

RESULTATS DETAILLES

Nous allons étudier les auto-anticorps de nos malades en groupant ceux-ci par affections. Nous donnerons nos résultats en fonction de ceux généralement admis, en ayant fait auparavant, un bref rappel sur ces différents anti-corps et leur signification habituelle. Nous négligerons volontairement les aspects cliniques et biologiques à quelques exceptions près.

I LES AFFECTIONS HEPATIQUES

Un processus d'auto-immunisation a été envisagé dans certaines affections hépatiques, telles la cirrhose biliaire primitive (CBP), l'hépatite chronique active (HCA) et les cirrhoses cryptogénétiques (CC). Ceci devant la fréquence d'auto-anticorps non spécifiques d'organes tels que les anticorps antinucléaires, anti-muscle lisse et anti-mitochondries (78,31). Mais aucun de ces anticorps n'a de valeur spécifique, bien que les AC (anticorps) anti-mitochondries soient constants au cours des CBP et que les AC anti-nucléaires soient plus fréquents dans l'hépatite chronique active (HCA).

a) l'anticorps anti-muscle lisse.

La présence d'AC anti-muscle lisse est rare dans la population normale : environ 1 % (48). En hépatologie, on le trouve surtout dans les HCA (57, 30, 62, 31, 32) où il aiderait à confirmer le diagnostic. Pour HOMBERG (57), il serait présent dans 60 % des HCA et dans 5 à 40 % des CBP. Selon SHERLOCK (82) dans 70 % des HCA, 50 % des CBP et 28 % des CC, à faible titre dans les hépatites virales aiguës, et négatif dans les cirrhoses d'origine énolique. Pour DONIACH et MACKAY, il est présent dans 40 à 80 % des HCA (98).

Il existe une forme particulière d'HCA appelée hépatite lupoïde décrite par SAINT, JOSKE et KING (73), caractérisée

par la présence de cellules LE dans le sang (83). La présence de cellules LE est évaluée de 12 % (82) à 40 % (58) des malades présentant un tableau d'hépatite lupoïde. Mais cette forme d'hépatite chronique ne correspondrait pas à une forme de L.E.D. car l'AC anti-muscles lisses n'est pas présent dans le L.E.D. (62, 55, 57,98). Il est donc bien probable que l'hépatite lupoïde n'est pas une variante du L.E.D. (80).

En dehors de l'hépatologie, il pourrait exister dans la P.C.E. (10 %) ; dans les lympho-réticulopathies malignes (7 à 12 %)(55) et dans la maladie de Hodgkin : 10 % (57).

b) L'AC anti-nucléaire

Sa fréquence varie dans la population normale selon l'âge : elle est de 2,5 % de 20 à 40 ans, de 5 % de 40 à 60 ans et de 16 % entre 60 et 80 ans (57). En hépatologie les anticorps anti-nucléaires sont trouvés dans 38 % des cirrhoses à prédominance alcoolique et dans 60 % des HCA (55). D'après HOMBERG on n'a pas trouvé de différence significative dans les cirrhoses suivant les origines alcooliques, biliaires, méta-ictériques ou cardiaques. Pour DONIACH, il est présent dans 70 % des hépatites lupoïdes, 50 % des HCA et 46 % dans les CBP ou les CC (23).

c) L'AC anti-mitochondrie

Il est trouvé essentiellement dans la C.B.P. et dans quelques CC (23, 48, 94, 81, 30, 31, 32). Il est exceptionnel chez les sujets normaux jeunes ou âgés (55,57).
DONIACH (22) le décèle dans 93 % des CBP et dans environ 25 % des HCA et des CC (22,23).
L'AC anti-mitochondrie aurait un intérêt considérable pour le diagnostic différentiel avec les syndromes d'obstruction de la voie biliaire principale et serait constamment absent des obstructions biliaires extra-hépatiques (9,21,24,69, 80).

Ce test aurait une importance diagnostique (8, 57) et pourrait prévenir des laparotomies répétées, inutiles, voire dangereuses dans la CBP (81). Il est pratiquement absent dans les ictères cholostatiques médicamenteux (4,9) ou d'origine virale, et rare dans les cirrhoses d'origine alcoolique, nutritionnelle ou métaboliques (22).

Au cours de l'évolution de la CBP, le titre de l'AC anti-mitochondrie demeure constant. Pour DONIACH il apparaitrait à un stade pré-clinique. On le trouve encore dans les collagénoses (5 %) et 8 % dans le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN (22).
Quant au facteur rhumatoïde, on le trouve dans environ 20 % des affections hépatiques (27,31).
Tant que l'on n'aura pas démontré l'existence d'auto-anticorps spécifiques du foie, l'hypothèse d'une hépatite auto-immune ne pourra qu'être admise (contrairement à la thyroïdite ou à la gastrite auto-immune). Seul l'AC anti-MITO semble être l'apanage de la CBP. Pour SHERLOCK, le fait qu'il existe dans une CC ou une HCA, peut le faire admettre comme une variante du même phénomène pathologique.

Parmi nos patients atteints d'affections hépatiques, nous avons dénombré 24 cirrhoses dont 21 d'origine énolique ou supposées telles, une cirrhose bilharzienne, une cirrhose post-hépatitique virale et une cirrhose associée à un Minkowski-Chauffard (voir tableau II).
Cirrhoses : sérums n° : 1, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 35, 38, 39.

TABLEAU II

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
1	37	M	Cirrhose énolique	-	-	-	-	-	-	+	-	-
2	46	M	Hépatite virale	-	-	+		-	+	-	-	-
3	66	F	Hépatite virale							-	-	-
4	33	F	Ictère prolongé	-	-	-		-	-		-	-
5	62	F	Hépatite virale	-	-	-		+	-		-	-
6	40	M	Hépatite virale	-	-	+		-	-	-	-	-
7	36	M	Hépatite virale	-	-	+		-	-	-	-	-
8	42	M	Cirrhose énolique	-	+	+	-	-	-	+	-	-
9	61	F	Cirrhose énolique	+	+					-	-	-
10	55	M	Cirrhose énolique	-	-			-	-	-	-	-
11	42	F	Cirrhose énolique	-	-				-	-	-	-
12	46	M	Cirrhose énolique	-	-	+		+	-	+	-	-
13	35	M	Cirrhose Bilharzienne	-	-	+	-	-	+	-		
14	72	F	Ictère d'origine X ?	-	-	-		+	-	-	+	-
15	57	F	Cirrhose énolique	-	-					+	-	-
16	30	F	Hépatite virale	-	-	-		-	+	-	-	-
17	66	M	Cirrhose énolique	-	-			-	-	-	-	-
18	20	F	Ictère gravidique	-	-			-	-	-	-	-
19	45	F	Hépatite virale	-	-	+	-	-	-		-	-
20	23	F	Hépatite virale	-	-	-	-	-	-		-	-
21	42	M	Cirrhose énolique	+	-			-	-		-	+

TABLEAU II (suite)

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
22	66	M	Cirrhose énolique			+						
23	59	M	Cirrhose énolique	-	+	-		-	-	+		
24	50	M	Cirrhose énolique	-	-	+		-	-	+	-	-
25	70	F	Cirrhose + Minkowski	-	-			-			-	-
26	45	F	Cirrhose énolique							-	+	-
27	33	M	Cirrhose énolique	-	-	-		-	-	-	-	-
28	38	M	Hépatite virale	-	-			-	-		-	-
29	30	F	Hépatite virale	-	-	+		-	-			
30	54	F	Cirrhose énolique	+	-			+		-	-	-
31	33	M	Cirrhose énolique	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	43	M	Cirrhose énolique	-	-	-		-	-	-		
33	67	M	cirrhose énolique	-	-			-				
34	35	M	Hépatite virale	-	-	-		-	-	+	-	-
35	43	M	Cirrhose énolique	-	-	-		-	-			
36	30	F	Hépatite virale	+	-	-		-	-		-	-
37	39	F	Hépatite virale	-	-	+		-	-		-	-
38	68	M	Cirrhose énolique	-	-	+		-	-	+	-	-
39	55	M	Cirrhose post hépatitique	-	+	-		-	-	-	-	-

PS : On dénombrait également 15 hépatites supposées d'origine virale, une seule avec antigène Australia positif. Hépatites : sérums n° : 2,3,4,5,7,14,16,18,19,20, 28,29,34,36,37.

Abréviations : L Latex, WR Waaler Rose, ML Muscle lisse, MS Muscle strié, MITO mitochondries, Nucl nucléaire, EST estomac, TH Thyroïde, 1 hémaglutination passive 2, précipitation en gélose.

En ce qui concerne les hépatites, 5 sérums contenaient l'AC anti-ML (muscle lisse), 4 isolément, sérums 7,19, 29,37, le 5 ème associé avec un AC anti-MITO (sérum n°2) (dans ces cas, la recherche de cellules LE a été négative) Le sérum n° 4 avec HAA positif, contenait un AC anti-nucléaire positif isolément. Le sérum n° 14 un AC anti-nucléaire associé à un AC anti-TH 1 et le sérum n° 16, un anti-MITO isolé alors que l'hépatite a évolué favorablement. Les autres sérums ne contenaient pas d'AC anti-tissulaires (sérums n° 3, 4, 18, 20,28.). Le sérum n° 34 contenait un AC anti-EST isolé et le sérum n° 36, un Latex isolé.

En fait dans ces hépatites que l'on pouvait considérer comme virales, une sur trois possédaient l'AC anti-muscle lisse, le plus souvent de manière isolée. Leur évolution a été favorable dans l'immédiat. Nous n'avons pas pu vérifier par la suite la persistance de cet AC ni connaître l'évolution clinique secondaire. L'AC anti-nucléaire n'est positif que deux fois(14,3 %). Les facteurs rhumatoïdes étaient positifs dans 12,4 % des sérums d'hépatite; d'après EYQUEM (37)le chiffre est d'environ 16 %

En ce qui concerne les 24 cirrhoses, l'AC anti-muscle lisse est retrouvé 6 fois (environ 25 %), une fois de façon isolée (sérum n° 22), TROIS fois en association avec un anti-EST, une fois en association triple avec anti-EST et anti-nucléaire et une fois associé avec un AC anti-MITO dans une cirrhose bilharzienne. On le retrouve donc dans 50 % des cirrhoses testées avec l'AC anti-muscle lisse ; elles sont presque toutes d'origine éthylique et d'après SHERLOCK (80), cette recherche serait négative dans ce cas précis.

L'AC anti-nucléaire recherché sur 19 des 24 cirrhoses n'est retrouvé positif que 2 fois : soit environ 8 % des cas. Ce chiffre étant très inférieur aux résultats généralement admis, soit environ 38 % des cirrhoses à prédominance éthylique d'après HOMBERG (57).

On notera la fréquence de l'AC anti-EST, retrouvé 7 fois, soit 33 % des cirrhoses testées. D'après HERBEUVAL (53) un cirrhotique sur deux le posséderait. Ce fait est sans douter à relier avec la gastrite qui accompagne très fréquemment la cirrhose d'origine éthylique (59).

Quant au facteur rhumatoïde, il est retrouvé 5 fois sur 22 des 24 cirrhoses testées. Le chiffre admis est de l'ordre de 25 % d'après EYQUEM, 50 % d'après TROUILLAS (87). L'AC anti-thyroïde est retrouvé une fois isolément et une fois associé avec un Latex.

Les tableaux III et IV, montrent la proportion d'AC positifs par rapport au nombre des sérums testés pour chacun des AC.

TABLEAU III

Nombre de sérums testés 39	FF L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
Sérums testés	37	37	26	0	33	31	24	32	
Sérums positifs	4	4	11	0	4	3	8	4	
% positifs/Nombre de sérums testés.	11		44		12	10	33	13	

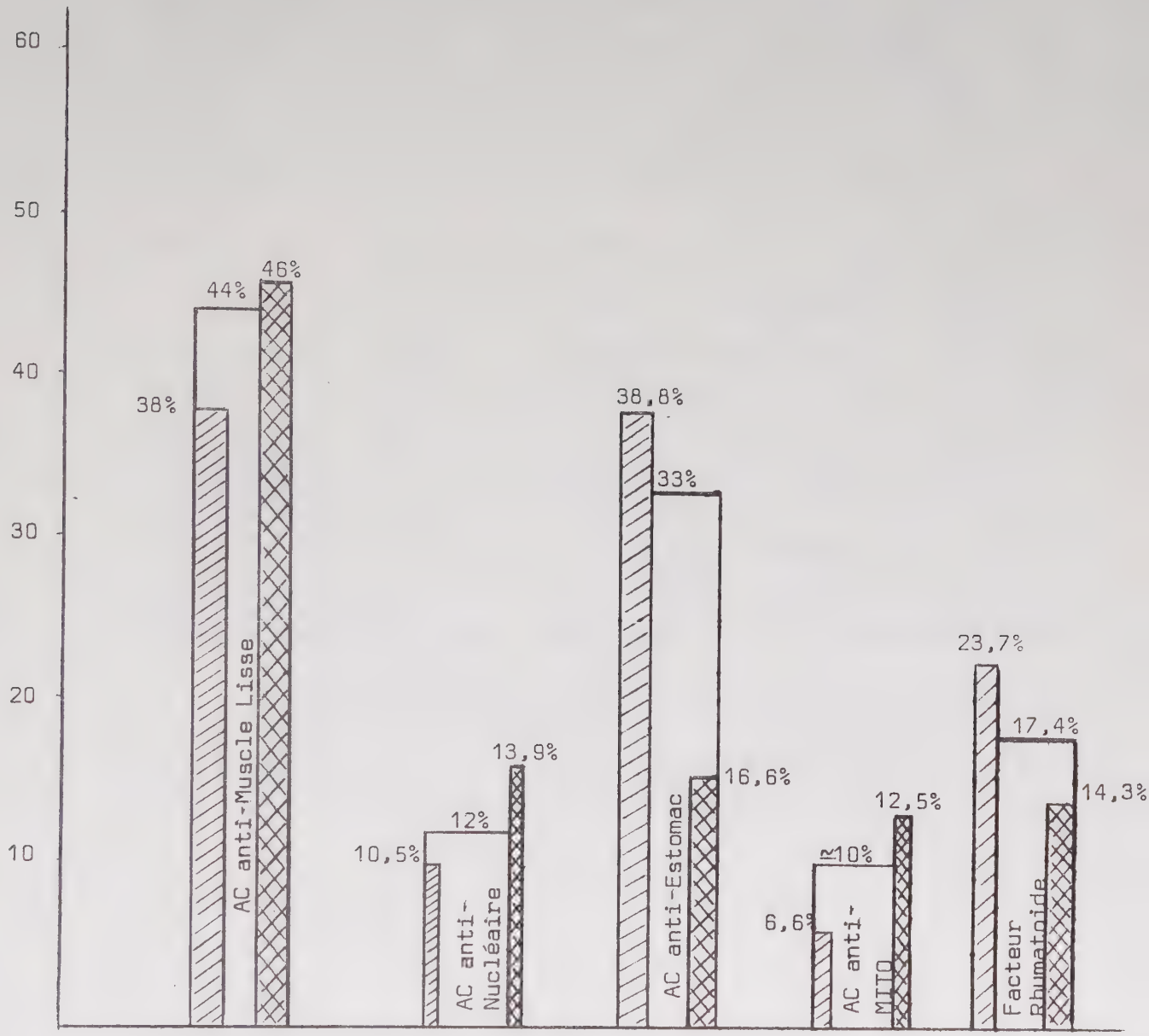

TABLEAU IV

Cirrhoses (% de sérums +/Nombre de Cirrhoses testées).

Hépatites (% de sérums +/Nombre d'hépatites testées).

Affections hépatiques (% en fonction de tous les cas).

II LES AFFECTIONS GASTRIQUES

L'association fréquente d'une thyroïdite d'HASHIMOTO avec l'anémie de BIERMER a incité les chercheurs à faire un rapprochement entre les deux affections. Ainsi furent appliquées pour l'estomac, les techniques bien connues sur la thyroïde et décelées entre 1960 et 1962 par THUDOPE, WILSON, IRVINE et TAYLOR des AC localisés sur les cellules pariétales de l'estomac, en immunofluorescence.

En fait, deux systèmes antigène-AC ont été identifiés :

- 1) l'anticorps anti-facteur intrinsèque (FI) qui est quasi spécifique de la maladie de BIERMER (4,78,57, 58,35,44). Sa valeur diagnostique est certaine ; il n'accompagne aucune autre maladie, est rarement absent au cours du BIERMER et rarement présent dans les autres anémies mégaloblastiques. On le trouve dans 60 % des sérums Biermériens (35,55), mais il serait plus fréquent dans le liquide gastrique où il a été décelé (78,32,35) Sa recherche est encore délicate par défaut de FI d'extrême pureté.

- 2) les AC anti-pariétales ou microsomes. Ces AC ne sont aucunement spécifiques de la maladie de BIERMER, mais sont spécifiques de l'estomac (58). On les retrouve dans 80 à 90 % des maladies de BIERMER (28,32,50,57,54,35, 41). Ils sont fréquents dans d'autres anémies et au cours de nombreuses gastrites (78)avec une fréquence qui atteint 40 à 60 % et dans 15 % des cancers de l'estomac (35). Ils sont observables dans environ 20 % des thyroïdites ; il est donc légitime de les rechercher aussi bien dans les affections thyroïdiennes, que dans les anémies, surtout mégaloblastiques, bien entendu (15,17,26,42,57,58,78).

Leur fréquence chez les sujets normaux varie de 5 à 15 % (57) et augmente avec l'âge (4,25,53,61,67).

Le tableau V, ci-dessous, représente les résultats obtenus sur 9 patients : 4 Biermer, 3 anémies mégaloblastiques non biermériennes et 2 cancers de l'estomac.

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
40 ;	60	M	Cancer estomac	-	-			-	-	+	-	-
41	44	M	Biermer	-	-	-	-	-	-	+	-	-
42	32	F	Biermer	-	-	-		-	-	+	-	-
43	60	M	cancer estomac							-	-	-
44	35	F	anémie mégaloblastique							+		
45	66	F	Biermer	-	-				-	+	-	-
46	48	M	anémie mégaloblastique	-	-	-		-	-	+		
47	50	M	anémie mégaloblastique	-	-	-	-	-	-	+	-	-
48	63	F	Biermer	-	-	-		-	-	+	+	-

Tableau V

L'AC anti-microsomial recherché dans tous ces sérums est positif chez les 4 Biermériens, les 3 anémies mégaloblastiques et chez un des deux cancers de l'estomac (soit 89 % de nos affections gastriques).

L'AC anti-thyroïde n'est décelé que chez l'un des Biermériens.

Le facteur anti-nucléaire retrouvé dans 11 % des cas de maladie de BIERMER, selon POITT, n'a pas été retrouvé.

III LE L.E.D.

Considéré autrefois comme maladie dermatologique, le LED fut classé par KEMPERER parmi les collagénoses ; aujourd'hui les arguments en faveur de son origine auto-immunitaire sont nombreux. La fréquence d'auto-AC presque exclusivement non spécifique d'organe,y est élevée.

Au cours du LED, on note fréquemment la présence de cellules LE : ce sont des leucocytes dont le cytoplasme contient des inclusions (substance nucléaire phagocytée provenant d'autres leucocytes ou facteur d'HASERICK) (42) Ce test serait positif dans 90 % des cas (42). Les cellules LE peuvent disparaître pendant les phases de rémission de la maladie. La présence de cellules LE n'implique pas le diagnostic formel de LED (97) : des tests positifs sont trouvés dans 5 % des arthrites sévères ainsi que dans les hépatites dites " lupiques." .

Les AC anti-noyaux retiennent particulièrement notre attention : ils sont fréquents mais non constants au cours du LED 60 % (51,55) et 80 % (42) et surtout au moment des poussées évolutives de la maladie (51,63,70,76,78,97). Ils ne sont pas spécifiques du LED ; leur présence peut seulement faire évoquer fortement le diagnostic. Ils peuvent disparaître en période de rémission (97) ou sous traitement corticoïde (76). L'évolution clinique n'est pas proportionnelle au titre des AC circulants (4).

Les AC anti-nucléaires sont en fait multiples, car dirigés contre les différents constituants du noyau : ils réagissent spécifiquement avec chacun d'eux (16,51,78,31,32), ce qui explique qu'un sérum puisse contenir une ou plusieurs variétés de facteurs anti-nucléaire (17,49). Parmi ceux-ci on distingue les AC anti-nucléoprotéines, anti-acide désoxyribonucléiques, anti-nucléoles, anti-histones.

Le phénomène LE et les facteurs anti-nucléaires sont distincts et ne coexistent pas nécessairement (42).

D'autres AC non spécifiques d'organes peuvent être décelés dans le LED :

- AC anti-mitochondries 2 à 5 % (55).
- Facteurs rhumatoïdes 40 % (87,100).
- Certains AC anti-érytrocytaires, leucocytaires, thrombocytaires
- Il n'a pas été retrouvé d'AC anti-muscles lisses (49).

Le tableau VI, ci-dessous, donne les résultats portant sur 7 de nos patients atteints de LED.

TABLEAU VI

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2	LE
49	60	M	LED	-	-			+					+
50	62	F	LED	-	+		-	-		+	+	-	-
51	45	M	LED	-	-	-		-	-	-	-	-	-
52	56	M	LED	-	-	-		-	+	+	-		-
53	41	M	LED	-	+			-					+
54	60	M	LED	-	-	-	-	+	-		-	-	-
55	25	F	LED	-	-	-		+	-				-

En ce qui concerne les facteurs anti-nucléaires, 3 des 7 sérums sont positifs soit 43 %, ce qui est inférieur aux chiffres habituellement admis (60 à 80 %)

Les cellules LE sont retrouvées 2 fois : sérums 49 et 53, soit 28,5 % : la limite inférieure admise par SHERLOCK étant de 40 %.
les facteurs rhumatoïdes sont retrouvés dans les sérums 50 et 53 soit 28,5 %;d'après TROUILLAS (87) et EYQUEM (27) on le retrouve dans 40 % des cas.

IV LES AFFECTIONS RHUMATISMALES

Parmi les affections rhumatismales à tropisme immunologique, il faut citer principalement la Polyarthrite chronique évolutive (PCE). En 1948, WAALER et ROSE découvrent qu'un grand nombre de cas de polyarthrite possèdent un facteur agglutinant anti-globulinique. Quelques années plus tard, en 1957, le facteur rhumatoïde (FR) est isolé. En fait, il n'existe pas un, mais des FR ; ils sont produits par les plasmocytes.

Les FR, substances anti-immunoglobines, fonctionnent comme des AC anti-AC (87). Ils appartiennent aux trois catégories d'immunoglobulines (IgG, IgA,IgM) (31).

Les FR antiglobulines animales détectés par la méthode de WAALER-ROSE , sont les plus spécifiques de la maladie rhumatoïde (20,27), mais ne se positivent le plus souvent que quelques mois après le début de la maladie (27). La technique la plus couramment utilisée en France, est celle modifiée par EYQUEM, PODLIACHOUK et JACQUELINE. Elle donne environ 70 % de résultats positifs dans la PCE (27,31,32, 36) et serait souvent négative chez l'enfant et l'adulte jeune.

La détection du FR antiglobulines humaines fractionnées suivant la réaction type LATEX en tube, modifiée par EYQUEM et PODLIACHOUK, qui fournit 50 % de résultats positifs dans la PCE (27,87,31,32)

En dehors des réactions de LATEX et de WAALER-ROSE, existent d'autres variétés de FR qui apparaissent plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie (50).

Les FR ne sont pas spécifiques de la maladie rhumatoïde ; ils sont retrouvés dans 70 à 80 % des cas d'arthrite

rhumatoïde (20,30,43). Chez les sujets de 80 ans et plus, la positivité est de l'ordre de 12 % en l'absence de toute maladie évidente (27,87).

La détection du FR est souvent positive dans le liquide synovial (31); une étude de GORDON (47) donne le chiffre de 78 %, alors qu'elle peut très bien rester négative dans le sérum du patient (84).

La présence de facteur rhumatoïde est utile au diagnostic, mais n'est pas pathognomonique ni constante au cours de la PCE (87,27). Sa fréquence est élevée dans les collagénoses: 40 % des LED, 80 % des syndromes de GOUGEROT-SJOGREN ; on le retrouve même en dehors des connectivites : 50 % des cirrhoses, 16 % des hépatites virales. Selon EYQUEM, en dehors de la PCE, on observerait souvent la dissociation suivante : Latex positif et Waaler-Rose négatif.

Les FR ne sont pas les seuls AC présents au cours de la PCE : on note 7 % d'AC anti-muscles lisses (87) : 20 % d'AC anti-nucléaires (63) ; des AC anti-thyroïdiens et anti-estomac : 1 % (38). Pour RICHTIE (73) 23,6 % de sujets avec un syndrome rhumatismal ont un AC anti-nucléaire positif. En 1968, Mac SWEEN trouve 23 % d'AC. anti-nucléaire dans le sérum et 22 % dans le liquide synovial (14) ; quelques patients possédaient uniquement l'AC anti-nucléaire intra-articulaire et chez l'un deux, dans l'une seulement des deux articulations touchées.

Le tableau VII donne les résultats concernant 17 sérums de patients atteints de rhumatismes divers.

TABLEAU VII

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
56	62	M	PCE	+	+			-				
57	25	M	PCE	-	-	+		+	+	+	-	-
58	70	F	PCE	+	+	-				-	-	-
59	61	F	PCE	+	+					-	-	-
60	45	M	PCE	-	-	+	-	-	-	-	-	-
61	30	F	PCE	-	-			-				
62	58	M	Rhumatisme psoriasique	-	-			-	-		-	-
63	61	M	rhumatisme psoriasique	-	-	-		+	-	-		
64	36	M	RAA	-	-	+		+	-	-	-	-
65	56	M	RAA	-	-	+		-	-	-	-	-
66	20	F	RAA	-	-	-		-		-		
67	40	M	Arthrite goutteuse	-	-	+		-	+	-	-	-
68	80	F	Arthrite X	-	-		-	-				
69	55	F	Polyarthrite X	-	-			+		-	-	-
70	26	M	Polyarthrite X	-	-	-	-	+	-		-	-
71	60	F	Polyarthrite infectieuse	-	-			-				
72	23	M	Coxite virale	-	-	+		-	-	-	-	-

On note 6 PCE : sérums 56 à 61. Les réactions de Latex et Waaler-Rose sont positives simultanément dans les sérums 56,58 et 59, soit 50 % (chiffre inférieur à la normale admise) L'AC anti-muscles lisses est positif dans deux sérums sur trois où il a été testé (n°57 et 60) Quant au facteur anti-nucléaire, il est positif dans le sérum 57, soit 25 % des sérums de PCE, ce qui rejoint la moyenne habituelle. Le sérum 57 a la particularité de présenter un Waaler-Rose et un Latex négatifs et de posséder , associé à l'AC anti-nucléaire, l'anti-muscles lisses, l'anti-mitochondries et l'anti-estomac.

Deux des trois RAA : sérums 64 et 65, ont un AC anti-muscles lisses, celui-ci est associé à l'AC anti-nucléaire dans le sérum 64.

V LES AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES

Nous nous intéresserons aux anticorps anti-érythrocytes des anémies hémolytiques auto-immunes. Ces AC, faciles à mettre en évidence, paraissent dirigés contre des antigènes se trouvant à la surface des hématies (18,40). Ils appartiennent à la classe des immunoglobulines IgG ou IgM ou les deux à la fois (65).

Autrefois, on différenciait les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) à auto-AC chauds, celles à auto-AC froids, celles dues à l'hémolysine " bithermique" de DONATH et LANDSTEINER ; actuellement, les AC anti-érythrocytes tendent à être définis selon leur nature d'immunoglobulines, leur aptitude à fixer le complément et leur spécificité vis à vis des antigènes érythrocytaires (56). Le plus souvent, il s'agit soit d'une IgG de spécificité anti-Rh, soit d'une IgM de spécificité anti-I fixant le complément (6). Il existe d'autres types d'auto-AC à spécificité érythrocytaire.

Lors de poussées évolutives d'une maladie avec AHAI, les anticorps anti-érythrocytaires peuvent s'associer, au cours des poussées, à d'autres auto-AC anti-érythrocytaires, voire même disparaître d'une poussée à l'autre et réapparaître par la suite (46,74)

Un certain nombre d'observations permettent de constater que ces auto-AC anti-érythrocytaires apparaissent au cours des hémopathies malignes chroniques des systèmes lymphoïde et réticulaire (1, 4, 44,98,74,75,78), de certaines tumeurs (75) ; d'autres surviennent au cours de viropathies (6,74) ou bien lors d'absorption médicamenteuse tel l'Aldomet (4,74,75).

D'après BARIER (5);les AHAI apparaissent dans 10 à 30 % des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ; 10 % des réticulo et lymphosarcomes, 5 à 10 % des Waldenström, au cours de certaines collagénoses, dans quelques cirrhoses hépatiques et dans quelques kystes dermoïdes de l'ovaire (75).

Pour HOMBERG (56) les anémies AHAI concernent tous les âges avec deux pics : l'un vers un an ; l'autre entre 55 et 65 ans.

Outre les auto-AC anti-érythrocytaires spécifiques d'organe, des recherches systématiques ont montré l'association fréquente à d'autres AC spécifiques ou non d'organes (78,13,89,86,79,45). D'après BLAJCHMANN(13), on dénombre 15 % d'AC anti-nucléaires et 5 % d'AC anti-MITO pour GERBAL (45) ; il y a une grande fréquence d'AC anti-thyroïdiens (25 à 50 %), ainsi que de facteur rhumatoïde.
Parmi les 18 patients que nous avons explorés (tableau VIII) aucun AC anti-érythrocytaire n'a été décelé. Par contre, le sérum 132 (tableau IX) qui concerne un thymome avec AHAI transitoire, présente un AC anti-érythrocytaire (1).

TABLEAU VIII (avec rappel des sérums biermériens)

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
73	85	F	LLC	-	-			+		-		
74	59	F	LLC	-	-	-	-	+	-	+	-	-
75	54	M	LLC	-	-	+	-		+			
76	70	F	LLC	-	-	+		+	-			
77	22	F	Hodgkin	-	-	-	-	-	-			
78	80	F	Waldenström	-	-	-		-	-			
79	55	M	Leucémie myéloïde	+	-	-		-		+	-	+
80	60	F	Purpura plaquettopénique	-	-	-	-	+	-	-	+	-
81	54	F	Purpura "	-	-	-		-	-	+	-	-
82	56	F	Purpura "	-	-	+		-	-	-		
83	43	M	Purpura thrombopénique	-	-	-		-	-	-		
84	40	M	Leucopénie, plaquettopénie.	-	-	-		-	-	-	-	-
85	68	F	Leuco-neutropénie	-	-							
86	62	M	pancytopénie médicamenteuse	-	-	-		-		+	-	-
87	60	M	Bicytopénie. Marchia Fava M.	-	-	+	-	-	-	-	-	-
88	70	F	Anémie hypochrome hyposidérémique	-	-					-	-	-

TABLEAU VIII (suite)

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
89	35	F	Anémie hypersidéré-mique, hypochrome	-	-	+	-	-	-	-	-	-
90	38	F	Anémie hypochrome (carence férique d'absorption)	-	-	-		-	-		-	-
91	45	M	Anémie hypochrome (carence férique d'absorption)	-	-	+			+	+		
92	30	F	Anémie hypochrome (carence férique	-	-	-		-	-	-	-	-
			d'absorption)	-	-	-		-	-	-	-	-
93	68	F	Pancytopénie	-	-	-	-	+	-	+	-	-
41	44	M	Biermer	-	-	-	-	-	-	+	-	-
42	32	F	Biermer	-	-	-		-	-	+	-	-
45	66	F	Biermer	-	-				-	+	-	-
48	63	F	Biermer	-	-	-		-	-	+	+	-

Nos malades atteints d'affections hématologiques présentaient les anomalies auto-immunitaires suivantes :

- Facteurs rhumatoïdes : un sérum positif sur 18 patients, soit 5 %
- AC anti-nucléaires : 5 sérums positifs sur 18 testés, soit 27,7 %
- AC anti-mitochondries : 2 sérums positifs sur 16 testés, soit 12,5 %
- AC anti-thyroïde : positivité de l'ordre de 10 %
- AC anti-estomac : positivité de l'ordre de 60 %.

VI AUTRES AFFECTIONS

Les sérums 94 à 105 des 39 malades restants, correspondent à des affections rénales. Il faudrait y ajouter les sérums 40 à 44 (Tableau VI), de néphropathies lupiques. Il n'a pas été effectué de biopsies rénales systématiques et l'étude sérique n'a pas grand intérêt si ce n'est la relative fréquence de l'AC anti-estomac (4 positifs sur 7 testés).

Nous retiendrons parmi les sérums 105 à 132, les trois derniers qui seuls nous intéressent.

Les sérums 130 et 131 concernent deux syndromes de GOUGEROT-SJOGREN. Ce syndrome touche le plus souvent la femme (20 femmes pour un homme). L'incidence d'AC non spécifique d'organe y est importante, notamment en ce qui concerne les AC anti-noyaux, le facteur rhumatoïde (12, 40,78).

Par ailleurs des AC spécifiques d'organes décelés par immunofluorescence réagissent avec les canaux des glandes salivaires (12,28,78). D'après FELTKAMP (40,), une étude de 30 patients atteints de syndrome de GOUGEROT-SJOGREN a montré 77 % de facteur anti-nucléaire, 48 % de Waaler-Rose et 100 % de Latex , 19 % d'AC anti-muscles lisses et 53 % d'AC anti-glandes salivaires. Nos deux sérums ont en commun les résultats positifs suivants :

- AC des glandes salivaires
- Waaler-Rose
- AC anti-nucléaire

L'anticorps anti-muscle lisse est positif dans l'un deux : dans les deux cas, les AC anti-estomac et anti-thyroïde sont négatifs.

Enfin le sérum 132 est celui d'un patient atteint d'un thymome, d'une probable AHAI transitoire. On y a trouvé les 7 auto-AC suivants : anti-érythrocytaire, muscle lisse, muscle strié, nucléaires, estomac, thyroïde et Thymus (1).

Les AC anti-muscle strié observés dans 1/3 des myasthénies, n'en sont pas pathognomoniques (59). L'incidence des AC anti-nucléaires et anti-muscle lisse y est élevée (58) Certains AC anti-muscle strié, réagissent aussi avec les cellules thymiques (cellules myoïdes).

D'une manière générale la fréquence de ces auto-AC est plus élevée chez les myasthéniques porteur d'un thymome (78), dans ce cas, on observe l'AC anti-muscles striés dans 100 % des cas (68,82,90).

TABLEAU IX

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
94	40	M	Insuffisance rénale	-	-	-		-	-		-	-
95	35	M	Glomérulonéphrite chronique	-	-			-	-			
96	46	M	Néphrite chronique goutteuse	-	-	-		-	+	+	-	-
97	48	F	Insuffisance rénale-goutteuse	-	-			-	-			
98	75	M	Néo du rein	-	-	+	-	-	-	-	-	-
99	20	M	Glomérulonéphrite aiguë	-	-	-		-	-		-	-
100	25	M	Glomérulonéphrite sub-aiguë	+	-			-		+	-	-
101	40	M	Insuffisance rénale-goutteuse	-	-		-	-	-			
102	36	M	Syndrome néphrotique.	-	-			-	-	-		
103	42	M	Glomérulonéphrite streptococcique	-	-	-	-	-	-	+	-	-
104	23	M	Insuffisance rénale ?	-	-			-	-	-		
105	43	M	Néphrite ?	-	-	+		-	-	+	-	-
106	75	F	Horton	-	-		-	-	+		-	-

TABLEAU IX (suite)

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2
107	50	M	Artérite diffuse	-	-	+		-		-	-	-
108	45	M	Myalgies	-	-		-	-	-		-	-
109	45	M	Myosite	-	-		-					
110	32	M	Péricardite virale	-	-	-	-	+	-	+	-	-
111	64	F	Pleurésie								-	+
112	64	F	Erythème noueux	-	-		-	-	-	+	-	-
113	35	M	Erythème noueux	-	-	+		-	-	-	-	-
114	49	F	Syndrome de Sheehan	-	-	-		-	-	-	-	-
115	63	F	Insuffisance hypophysaire	-	-			-	-		-	-
116	32	M	Sarcoïdose	-	-		-	-	-	-		
117	34	M	Sarcoïdose	-	-			-	-		-	-
118	34	F	Sarcoïdose	-	-			-				
119	35	F	Sarcoïdose	+	+	-	-	-	-		+	-
120	42	M	Néo pulmonaire	-	-	-		-	-		-	-
121	31	M	Silicose	-	-	-	-	-	+		-	-
122	50	M	Tuberculose	-	-		+	-	-	+	+	-
123	24	M	Tuberculose	-	-			-	-			
124	43	M	Addison	-	-	-		+	-	-		
125	31	M	Addison	-	-	-	-	-	-	+		

TABLEAU IX (suite)

SERUMS	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	L	WR	ML	MS	Nucl.	MITO	EST	TH1	TH2	
126	43	M	Stevens Johnson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
127	22	F	Choroïdite							+	-	-	
128	63	M	Oedèmes d'origine X ?	-	-	+		-	-				
129	40	F	Connectivite ?	-	-	-		-	-		-	-	
130	52	F	Gougerot Sjogren	+	+			+		-	-	-	) + Glandes salivaires +
131	68	F	Gougerot Sjogren		+	+	-	+	-	-	-	-	)
132	74	M	Thymome et Myasthénie + anticorps anti-érythrocytaire,	-	-	+	+	+	-	+	+	+	Thymus +

D I S C U S S I O N

Dans notre étude, nous n'avons tenu compte que des phénomènes auto-immunitaires à expression humorale. Nous n'avons recherché que la présence d'anticorps circulants, laissant de coté les phénomènes auto-immunitaires d'expression cellulaire.

En effet, ces derniers sont souvent difficiles à apprécier. C'est le cas, par exemple, des tests cutanés par intradermo-réaction où des facteurs exogènes sont susceptibles d'interférer. Dans d'autres cas, tels le test de transformation lymphoblastique, le test de migration des macrophages, les techniques sont encore délicates et ne sont pas toutes normalisées (36).

L'immunité cellulaire peut être recherchée dans certains cas précis où la clinique, et parfois l'histologie, orientent vers un syndrome auto-immunitaire, alors que les recherches d'immunité humorale sont restées négatives.

L'immunité humorale est, par contre, beaucoup plus facile à mettre en évidence par la détection d'anticorps circulants. C'est, en particulier, le cas des anticorps antitissulaires décelés par l'immunofluorescence, technique rapide, sensible et spécifique. Ces méthodes sont maintenant normalisées, accessibles à des laboratoires de biologie clinique disposant d'un équipement minimum et les travaux sont suffisamment nombreux et importants pour pouvoir affirmer leur valeur.

C O N C L U S I O N

L'étude que nous avons effectuée dans le Service de Médecine Interne du Pr Agrégé ALBAHARY, au Centre Hospitalier de SAINT DENIS, porte sur 132 malades hospitalisés entre 1968 et 1972. Il s'agit de patients atteints d'affections variées, et chez lesquels, d'après les connaissances immunopathologiques actuelles, on pouvait supposer l'existence d'un processus auto-immunitaire et rechercher la présence de différents anticorps anti-organes.

Tous les sérums ont été examinés dans le Service d'Immunopathologie du Docteur EYQUEM à l'Institut PASTEUR. Les facteurs rhumatoïdes ont été détectés par la réaction de Waaler-Rose modifiée par PODLIACHOUK, EYQUEM et JACQUELINE et par la réaction d'agglutination en tube des particules de Latex modifiée par EYQUEM et PODLIACHOUK. La recherche d'anticorps anti-tissulaires a été effectuée par la technique d'Immunofluorescence indirecte pour l'estomac, le muscle strié, le muscle lisse, le noyau, les mitochondries. Pour la thyroïde ont été utilisées les techniques d'hémaglutination passive et de précipitation en gélose.

Dans notre travail, nous n'avons évoqué que les syndromes se rapportant à nos malades. Il existe, en fait, bien d'autres maladies classées dans le répertoire des affections auto-immunes et il semble que leur nombre soit amené à s'étendre de plus en plus.

La notion de maladie auto-immune repose sur :

- d'une part, la présence d'un ou plusieurs auto anticorps dans le sérum des patients
- d'autre part, l'étiologie qui est inconnue.

Dans quelques syndromes, tels le lupus érythémateux disséminé, les anémies hémolytiques auto-immunes, la maladie de Biermer, le caractère auto-immun peut être considéré comme certain. Dans ces deux dernières affections et dans la néphropathie du lupus érythémateux disséminé, la pathogénicité est, elle aussi, certaine.

Il existe des affections avec auto-anticorps spécifiques d'organe et d'autres par auto-anticorps non spécifiques d'organe. Les deux variétés d'anticorps peuvent coexister ; c'est le cas dans la myasthénie et dans le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN. Dans les affections hépatiques où un seul organe est concerné, on note, par contre, la présence d'anticorps non spécifiques d'organe.

Pour le clinicien, un certain nombre de faits sont d'un intérêt particulier. En effet, si certains auto-anticorps sont détectés dans le sérum du patient, ils permettent d'affirmer le diagnostic. C'est le cas notamment, de l'anticorps anti-facteur intrinsèque dans la maladie de BIERMER, et de l'association anticorps anti-noyau et des cellules LE dans le lupus érythémateux disséminé.

D'autres anticorps, par leur fréquence habituelle dans certains syndromes peuvent, joints aux autres données de la clinique, évoquer un diagnostic. C'est le cas de l'anticorps anti-muscle strié dans la myasthénie.

Quelques associations ont aussi un intérêt pratique. L'anémie de BIERMER est fréquemment associée à une thyroïdite cliniquement et immunologiquement ; il en est de même pour le syndrome de COUGEROT-SJOGREN fréquemment associé à la polyarthrite chronique évolutive.

Lors d'autres affections, par contre, la présence de certains anticorps n'a pas d'intérêt car leur fréquence n'est pas supérieure à celle rencontrée dans la population normale ; c'est le cas, par exemple, des anticorps anti-estomac et anti-thyroïde dans le lupus érythémateux disséminé et celui de l'anticorps anti-nucléaire dans la maladie de BIERMER.

Il semble que si l'on soupçonne une maladie auto-immune, il y aurait intérêt à faire un bilan standard des anticorps

anti-organes, bilan auquel, en fonction de la clinique, certaines autres recherches seraient demandées.

L'immunopathologie est encore une science jeune, en plein essor, bouleversée souvent par des techniques nouvelles. C'est une science encore complexe dont les données sont parfois d'interprétation difficile.

1) ALBAHARY (C), HOMBERG (JC), GUILLAUME (J), MARTIN (S), et BOULANGIEZ

Thymome, myasthénie et anémie hémolytique auto-immune. Nouv. Presse Med. 1972,29,1931-1934

2) ANDERSON (JR), BUCHANAN (WW) et GOUDIE (RB)

Auto-immunity Clin. and Exp Immunology. Charles (C) THOMAS. Springfield.Illinois.1967

3) ANDRES (GA)

Immune complexes and auto-immune diseases. Vox. Sang.1969,16,345.

4) ARDRY (JF)

Sur les auto-anticorps anti-organes. Thèse Paris 1972,n°42, Paris V Necker.

5) BARIER (MA)

L'auto-immunité. Rev. Med.Sci. 1971,198,7-18.

6) BARIER (MA)

Les anémies hémolytiques auto-immunes. Rev. Med. Sci. 1971,198,79-84

7) BARNETT, BIENENSTOCK, et BLOCH

Anti-nuclear factors in synovia : possible participants in the rhumatoid inclusion body. An.Med. Ass. 1966,198,143

8) BERG (G) MASSARO (AL) LAJOLO di LOSSANO (D).

Diagnosing primary biliary cirrhosis. Lancet, 1966, 1, 1210.

9) BERG (PA), DONIACH (D), ROITT (JM).

Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. J. Exp. Med.1967,126,277

10) BERTHEAUX (P).

Les maladies par auto-Anticorps. Rev. du Prat. Tome X,1960,1489-96.

11) BERTHEAUX(P) et MOULIAS (R). Le concept d'auto-immunité Rev. Prat.1971,22,3267-3276.

12) BERTRAM (U) et HALBERG (P).

Organ antibodies in Sjogren's syndrome. Acta Allerg.1965,20,472

13) BLAJCHMANN(MA).

Tissue antibodies in idiopathic auto-immune haemolytic anaemia. Clin. exp. Imm.1971,8,741-748

14) BLOCH(KJ), BUCHANAN (WW), WOHL (MJ) et BUNIN (JJ)

Sjogren syndrome a clinical pathological and immunological study of 62 cases. Med. (Baltimore) 1965,187, 231.

15) CERF (M) et HANSEN (M) :

Phénomènes immunitaires en pathologie.intestinale. Rev. du Prat. 1972, 22, 2235-2244

16) COHEN (SA), HUGUES (GRN), NOEL (GL) and CHRISTIAN (CL)

Antibodies anti-DNA in LED Clin.Exp. Imm.1971,8, 563-572.

17) CUILLERE (P).
Contribution à l'étude des corrélations entre auto-anti-organes multiples. Thèse Nancy. 1968,64.

18) DAUSSET (J).

Le problème des auto-anticorps. Rev. Franç. d'ét. clin. et biol. 1958, 3, 825-828

19) DAUSSET (J) et COLOMBANI (J).

Historique, principes et simplification de l'auto-immunisation. Rev. Prat. 1967,17,2407-2413

20) DELRIEU (F), AMOR (B) et DELBARRE (F).

Les phénomènes auto-immunitaires en rhumatologie. Rev. Prat. 1972, 14, 2213-2222

21) DONIACH (D) et coll.

The significance of mitochondrial antibodies in liver diseases. Acta. Gastro. Belg. 1968, 31, 399-406.

22) DONIACH (D)

Signification clinique des anticorps mitochondriques Triangle, 1972, 3,227-235

23) DONIACH (D), ROITT (IM) WALKER (JB) et SHERLOCK (S)

Tissue antibodies in primar biliary cirrhosis and other liver diseases. Clin. exp. imm. 1966,1,237-262

24) DONIACH (D) WALKER (JB) ROITT (IM) BERG (PA) CURRENT

Concepts " auto-allergic" hépatitis. New. England J. Med. 1970, 282-286.

25) DUHEILLE (J), CUNY (G) et HAAGEN (A).

Etude par immunofluorescence des auto-anticorps anti-muqueuse gastrique chez l'homme. CR Soc. Biol. 1966, 160,362.

26) EYQUEM (A)

Immunopathologie de la Polyarthrite rhumatoïde, des collagénoses, des affections thyroïdiennes, hépatiques et gastriques. Cours d'Imm. gén. et de Sérol. de l'I.P. 1971 (Ed, CDU) 199-216.

27) EYQUEM (A).

Immunopathologie des affections thyroïdiennes. Bull. I.P. 1970, 68, 527-544

28) EYQUEM (A)

Le dépistage sérologique des syndromes d'auto-immunisation. Bibl. Haemat. 1971, 38, 215-219

29) EYQUEM (A)

Intérêt de la méthode d'immunofluorescence. Entretiens de Bichat. Médecine. 1962, P. 663-666

30) EYQUEM (A)

Immunopathologie des hépatites chroniques actives. G.H. de France. 1972, 20, 3499-3506

31) EYQUEM (A)

Cours d'Immunopathologie et d'Immunohématologie 1972, IP.

32) EYQUEM (A)

Les Auto-anticorps anti-tissulaires. Intérêt en biologie clinique. Journées de biologie clinique de l'Ecole Nationale de la Santé Publique. Décembre 1971.

33) EYQUEM (A)

Le concept d'Auto-Immunisation. Dans Immunologie clinique et expérimentale. Collection de l'Institut Pasteur(P) MIESCHER et (KO) VORLAENDER. Edition française sous la direction de (P) GRABAR et (A) EYQUEM. 1959, p. 68-82. Edit. Med. Flammarion.

34) EYQUEM (A) et JACQUELINE de SAINT MARTIN

L'Immunofluorescence et la détection des auto-anticorps anti-organes. Feuillets de Biologie (le repertoire médical pratique) 1970, 52, 55-65

35) EYQUEM (A) et JACQUELINE DE SAINT MARTIN

Les anticorps anti-estomac. Rev. Franç. Allergol. 1971, 3, 239-248

36) EYQUEM (A) et PODLIACHOUK (L)

Considérations sur la normalisation du diagnostic sérologique de la PCE. Prg. Immunobiol. Standard. 1964, 1, 110-120(Karger, Basel/ New York).

37) EYQUEM (A) et GUROW (L)

L'auto-immunité en hépatologie. Acta Gastro Bel. 1968, 31, 379-398

38) FABER (V) ELLING (P) GRAUDAL (H)

Organ specific and organ non specific auto-antibodies in rhumatoid arthritis. Acta med. Scand. 1967, 6, 707-715

39) FELTKAMP (TEW)

Auto-Immunité dans la myasthénie et dans les thymomes. Ann. IP. 1970, 118, 468-472.

40) FELTKAMP (TEW), et ROSSUM (AL).

Antibodies to salivary duct cells and other auto-antibodies in patients with SJOGREN's syndrome and other idiopathic auto-immune diseases. Clin. exp. imm ; 1968, 5, 1.

41) FISCHER (JM), REES (C) et TAYLOR (KB).

Intrinsec factor antibodies in gastric juice of pernicious anaemia patients. Lancet 1967, 1, 176.

42) GELL (PGH), et COOMBS (RAA).

Clinical aspects of auto-ummunity . Blackwell sci. publications Oxford 1968.

43) GEORGES (JP).

La maladie auto-immune Rev. sci. med. 1971, 198, 19-48.

44) GERARDO (C), GARRIDO-PINSON.

Intrinsec factor auto-antibodies.
J. Imm. 1966, 97, 897-912

45) GERBAL (A), HOMBERG (JC) ROCHANT (H), PERRON (L) et SALMON

Les auto-anticorps d'anémies hémolytiques acquises n° 1. Nouv. Rev. Franç. Hématol. 1968, 8, 155-177

46) GERBAL (A), HOMBERG (JC), ROCHANT (H), PERRON (L) et SALMON (C)

Nouv. rev. franç. hématol. 1968, 8, n° 3, 351-368

47) GORDON (DA), BELL (DA), BAUMAL (R) et BRODER (I)

Studies,into the occurence of soluble antigene-antibody complexes in diseases. Clin. exp. imm. 1965, 5, 57-66

48) GOUDIE (RB), Mac SWEEN (RN) et GOLDBERG.

J. Clin. path. 1966,19,577.

49) GRABAR (P).

Quelques aspects du problème des anticorps anti-acides nucléiques.Nouv. rev. franç. hématol. 1964, 6, 729-734

50) GRABAR (P)

Formation et activité des auto-anticorps. Ann. IP. 1970, Tome 118, 4, 393-402

51) GRAHAM (RE) et HUGUES

LED Lancet 1971, 2, 862-863

52) HABIBI (B)

Les anémies hémolytiques auto-immunes. Conc. Med. 1971, 45, 7511-7521

53) HERBEUVAL (R) et coll.

Anticorps anti-estomac et vieillissement. Presse Méd. 1967, 15, 731-735

54) HERBEUVAL (R), DUHEILLE (J), NICOLAS (JP) et WOLFF (R)

Multiplicité et signification des auto-anticorps dans les anémies mégaloblastiques. Presse Med. 1968, 76, 1945-1998

55) HOMBERG (JC).

Les anti-corps anti-tissus en pathologie humaine. Nouv. Rev. Franç. Hématol. 1970, 3, 339-353

56) HOMBERG (JC), CARTRON (J) et SALMON (C)

Intérêts pratiques de l'étude immunologique des anémies hémolytiques auto-immunes. Rev. prat. 1971, 9, 1357.

57) HOMBERG (JC) et GERBAL (A).

Les anticorps anti-tissus en pathologique humaine. Rev. Med. Sci. 1971, 198,48-73

58) HUMPHREY (JH), and WHITE (RC)

Immunology for students of medicine. Blackwell sci. Public. 600-642.

59) IRONSIDE (PN), DE BOER (WG) et NAIRN (RC)

Smooth muscle antibody in lupoid hépatitis. Lancet 1966, 1, 1210

60) JACQUELINE (F), PODLIACHOUK (L) et EYQUEM (A)

Les anticorps du système Gm au cours de la PCE Presse Med. 1964, 72, 2205-2208

61) JEFFRIES (GH)

Pariétal cell antibodies. Ann. Int. Med. 1965, 63, 717-719

62) JOHNSON (GD), HOLBOROW (BJ) et GL NN (CE)

Antibody to smooth muscle in patients with liver dideases. Lancet, 1965, 2, 878.

63) KAHN (MF)

Anticorps anti-nucléaires. Vie Med. 1966, 47, 375-382

64) LAUNOIS (JP).

L'hépatite chronique active. Rev. Sci. Med. 1971, 198, 73-78

65) LAUNOIS (JP)

La cirrhose biliaire primitive. Rev. Sci. Med. 1971, 198, 85-93

66) MARET (C).

Les collagénoses. Rev. Sci. Med. 1971, 197, 6-15

67) MOULIAS (R)

Contribution à l'étude des auto-anticorps circulants chez les sujets âgés Thèse Pars , 527, 1966

68) OOSTERHUIS (HJGH), BETHLEM (J) et FELTKAMP (TEW)

Muscle pathology, thymoma and immunological abnormalities in patients with myasthenia gravis. J. Neurol. neurosurg. psch. 1968, 31, 460

69) PARONETTO (F), SCHAFFNER (F) et POPPER (H).

Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis J. Labo. Clin. med. 1967, 6, 979,

70) PELTIER (AP)

Facteur anti-nucléaire . Signification clinique et immunopathologique. Presse Med. 1970, 78, 1969-1973

71) RICHTIE (RF).

Anticorps anti-nucléaires. New Engl. J. Med. 1970, 21, 1174-1178

72) ROITT (IM)

Humoral immunity and auto-immune diseases. Vox sang, 1969, 16, 341-344

73) SAINT (EG), KING (WE) JOSKE (RA) et FINCH (ES)

Course of infection with special reference to prognosis and chronic stage. Aust. Ma . 1953, 2,113

74) SALMON (C)

Les phénonènes immunitaires en hématologie. Rev. Prat. 1972, 14,2199-2211

75) SALMON (C) et HOMBERG (JC)

La formation des anticorps au cours des anémies hémolytiques auto-immunes . Ann. IP.(IHM) 1970, 4, 459-467

76) SAMARCQ (P)

Maladies auto-immunes. Le LED Rev. Sci. Med. 1971, 197,16-34

77) SELIGMANN (M)

Importance des complexes immunologiques en pathologie . Presse Med. 1971,79, 2413-2414

78) SELIGMANN (M) et CANAT(A)

Syndrome auto-immunitaires en clinique humaine. Ann. IP. 1970, 118,4,485-512

79) SELIGMANN (M) CANNAT (A) et HAMARD.

Studies on anti-nuclear antibodies. Ann. NY acc. Sci. 1965,124,816

80) SHERLOCK (S)

The Immunology of liver diseases. Ann. J. Med. 1970,40, 693-706

81) SHERLOCK (S)

Aspects immunologiques dans l'hépatite chronique active et la cirrhose biliaire primitive. Lancet, 1970,1,1243

82) STRAUSS (AJL), VAN DER GELD (HRW), KEMP (PG Jr), EXUM (ED) and GOODMAN (HC).

Immunological concomitents of myasthenia gravis. Ann. NY, acad. Sci.1965,124,744

83) SVEC (KH) et VEIT (BC)

âge related anti-nuclear factor. Arth. and RHUM. 1967,10,6,509-516

84) Mac SWEEN (RNM) DALAKOS (TG), JASANI (JK) BOYLE(AJ) BUCHANAN (WW) et GOUDIE (RB).

A clinico-immunologic study of serum and synovial fluid anti-nuclear factors in rhumatoid arthritis. Clin. exp. imm.1968,3,17

85) TALAL (N),SOKOLOFF(L) et BARTH (WF)

Extra salivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome. Am.J. Med.1967,43,50.

86) TAN (EM) et CHAPLIN (H Jr).

Anti-nuclear antibodies in Coombs positive aquired haemolytic anaemia. Vox. Sang.1968,15,161

87) TROUILLAS (P)

Les facteurs rhumatoïdes. Rev. Lyonn. Med. 1970, Février ,159-164.

88) Van der GELD (H) FELTKAMP (TEW), Van LOGHEM (II) COSTERHUIS (HJGH) and BIEMOND (A)

Multiple antibody production in myasthenia gravis Lancet,1963,2,373.

89) VAN LOGHEM (JJ)

Some comments on autoantibody induced red-cell destruction. Ann. NY Acad.Sci.1965,124,465

90) VETTERS (JM)

Muscle antibodies in myasthenia gravis. Imm.1967 13,275-280

91) VITTORI (F) VIGNON (G) MEGARD (M) et CHAPUY (JC)

L'hépatite lupoide Rev.lYonn. Med.1970,19,4,159-163

92) VOISIN (GA)

Naissance et signification du phénomènes immunitaire Ann.IP (Imm) 1970, Tome 118,4,403-418

93) VOISIN (GA)

Recherches expérimentales et considérations sur la nature et la spécificité des auto-antigènes. In 1° Symp. Int.Immunopath. Seelisberg,1958,

94) WALKER (JG), DONIACH (D) ROITT (JM) et SHERLOCK(S)

Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet,1965,1,827

95) WHALE (K) et BUCHANAN (WW). Immunological mechanisms in the pathogenesis of systemic lupus érythematosus Scot.Med.J. 1970,15,261

96) WHALEY (K), GLENN (AC) Mac SWEEN (RN) DHEODAR (S) DICK (WC) NUKI (G). WILIAMSON (J) et BUCHANAN(WW)

Immunological responses in Sjogren's syndrome and rhumatoid arthritis ? Ann. Rhum. Dis.1971,30, 332-333

97) WHALEY (K), WILLIAMSON (J) CARSON , DICK (W) GOUDIE (RB) NUKI (G), BUCHANAN (WW)

Liver diseases in Sjogren's syndrome and rhumatoid arthritis. Lancet,1970,1,861-863

98) WHITTINGHAM (S), IRWIN (J) MAKAY (IJ) et SMALLEY(M)

Smooth muscle antibody in auto-immune hepatitis. Gastroent.1966,51,4,499

99) ZVAIFLER (NJ) et MARTINEZ (MM).

Anti-nuclear factors and chronic articular inflammation. Cli.exp. imm.1971,8,271-278

100) WITEBSKY (E) et MILGROM (F).

Auto-antibodies and auto-immune diseases. J.A.M.A 1962,181,706

Vu, le Président de Thèse

Mr. le Professeur DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté

Xavier- Bichat

Mr. le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET